

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

18 JUN 2004

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 07 JUL 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 29 450.3

Anmeldetag:

1. Juli 2003

Anmelder/Inhaber:

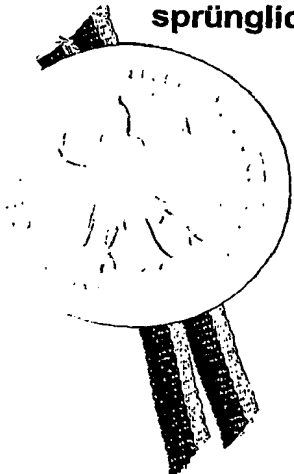
BAYER CropScience AG, 40789 Monheim/DE

Bezeichnung:Verfahren zum Herstellen von Difluoracetessig-
säureethylester**IPC:**

C 07 F, C 07 C

BEST AVAILABLE COPY

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

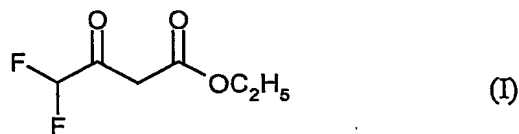


München, den 26. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

Im Auftrag

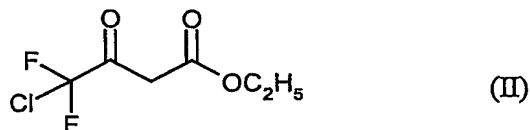
Agurks

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist also ein Verfahren zum Herstellen von 4,4-Difluoracetessigsäureethylester der Formel (I)



dadurch gekennzeichnet, dass man

a) in einem ersten Schritt 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II)

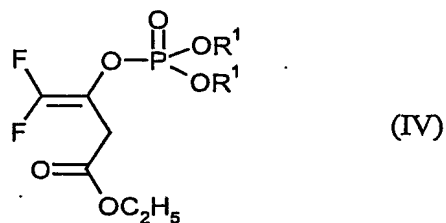


mit Trialkylphosphiten der Formel (III)



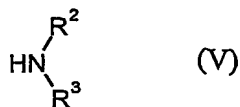
in welcher R^1 für C_1 - C_4 -Alkyl steht, umgesetzt,

die so erhaltenen Alkylphosphonsäureester der Formel (IV)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

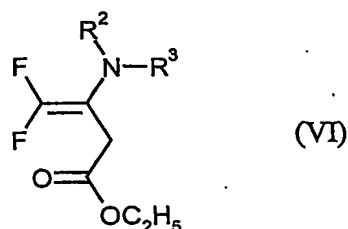
in einem zweiten Schritt mit einem Amin der Formel (V)



in welcher

R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl oder gemeinsam für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ stehen, gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt,

und die so erhaltenen Enamine der Formel (VI)

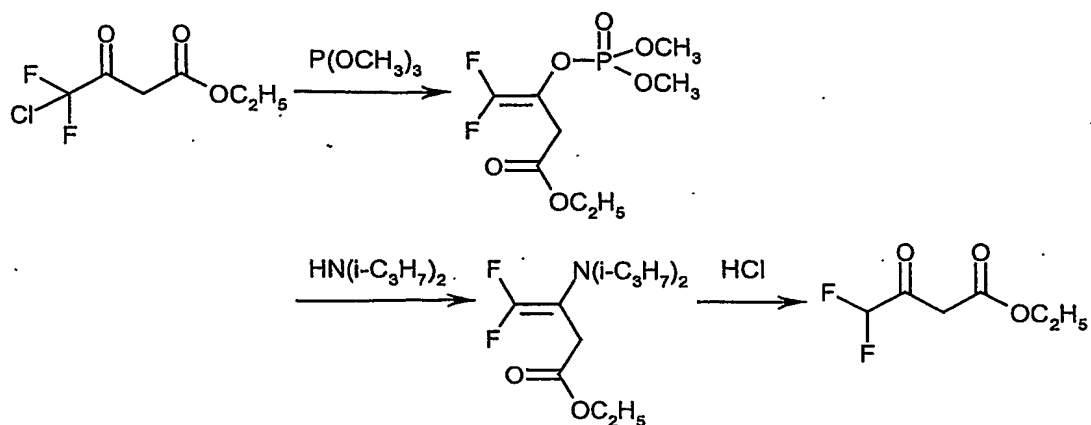


in welcher R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben,
in einem dritten Schritt in Gegenwart einer Säure hydrolysiert.

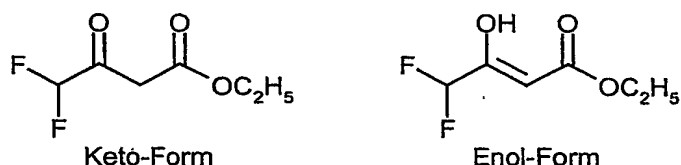
Überraschenderweise lassen sich die Alkylphosphonsäureester der Formel (IV) nicht direkt durch saure Hydrolyse in das gewünschte Endprodukt überführen, vielmehr wird unter diesen Bedingungen Zersetzung beobachtet. Ebenfalls überraschend wird im zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens aus den Alkylphosphonsäureestern der Formel (IV) und einem Amin der Formel (V) nicht der gewünschte 4,4-Difluoracetessigsäureethylester und das entsprechende Phosphorsäureamid erhalten, sondern das Enamin der Formel (VI) und das Ammoniumsalz des Phosphorsäurediesters. Dieses Enamin wiederum lässt sich überraschend leicht durch saure Hydrolyse in den 4,4-Difluoracetessigsäureethylester überführen. Dazu ist eine Isolierung des Enamins nicht einmal erforderlich.

Das erfindungsgemäße Verfahren überkommt also die oben genannten Nachteile bekannter Herstellungsverfahren und liefert 4,4-Difluoracetessigsäureethylester in hoher Ausbeute und hoher Reinheit. Außerdem besitzt das Verfahren den Vorteil, dass sich Acetessigsäureethylester, welcher als Verunreinigung im 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II) enthalten sein kann, leicht aus dem Reaktionsgemisch entfernen lässt. Acetessigsäureethylester reagiert bei der Umsetzung mit Trialkylphosphiten der Formel (III) nicht und lässt sich von den Alkylphosphonsäureestern der Formel (IV) somit destillativ entfernen.

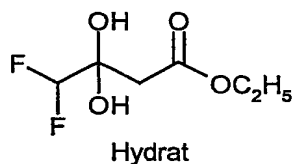
Ausgehend von 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester, Trimethylphosphit und Diisopropylamin kann das erfindungsgemäße Verfahren durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden.



Der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältliche 4,4-Difluoracetessigsäureethylester kann neben der in Formel (I) gezeigten Keto-Form auch in der Enol-Form vorliegen:



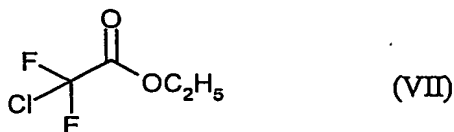
Neben dem 4,4-Difluoracetessigsäureethylester wird nach dem erfindungsgemäßen Verfahren auch das Hydrat der Verbindung erhalten:



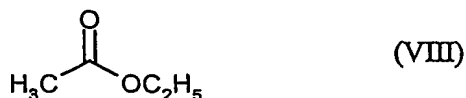
Als Produkt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird daher neben dem 4,4-Difluoracetessigsäureethylester (in Keto- und Enol-Form) auch das Hydrat verstanden. In Abhängigkeit von der Folgechemie können entweder alle drei Formen des Produktes oder jeweils nur bestimmte Formen weiter umgesetzt werden (vgl. unten).

Der im ersten Schritt als Ausgangsstoff verwendete 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II) ist bekannt (vgl. Journal of Fluorine Chemistry 1992, 56, 271-284; Huaxue Xuebao 1983, 41, 729-729 und Chemical Abstracts 1984, 100, Abstract No. 22308; EP-A 0 082 252). Er lässt sich beispielsweise herstellen, indem man

b) Chlordifluoressigsäureethylester der Formel (VII)



mit Essigsäureethylester der Formel (VIII)



5 in Gegenwart einer Base und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

Die Alkylphosphonsäureester der Formel (IV) und die Enamine der Formel (VI) sind neu. Sie lassen sich gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren (a) herstellen.

10 Trialkylphosphite der Formel (III), Amine der Formel (V), der Chlordifluoressigsäureethylester der Formel (VII) (mögliche Herstellung siehe Herstellungsbeispiele) und der Essigsäureethylester der Formel (VIII) sind bekannte Syntheschemikalien.

Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) werden Trialkylphosphite der Formel (III) eingesetzt, in welcher R^1 jeweils gleich oder verschieden sein kann. R^1 steht bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-, iso-Propyl, n-, iso-, sek-, tert-Butyl, besonders bevorzugt für Methyl steht.

20 Bevorzugte Alkylphosphonsäureester sind solcher Verbindungen der Formel (IV), in welcher R^1 jeweils gleich oder verschieden sein kann und die oben als bevorzugt bzw. besonders bevorzugt angegebenen Bedeutungen hat.

Im zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) werden Amine der Formel (V) eingesetzt, in welcher R^2 und R^3 unabhängig voneinander bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-, iso-Propyl, n-, iso-, sek-, tert-Butyl oder gemeinsam für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, besonders bevorzugt unabhängig voneinander für iso-Propyl, iso-, sek-, tert-Butyl oder gemeinsam für $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, ganz besonders bevorzugt jeweils für iso-Propyl stehen.

Bevorzugte Enamine sind solcher Verbindungen der Formel (VI), in welcher R^2 und R^3 die oben als bevorzugt, besonders bevorzugt bzw. ganz besonders bevorzugt angegebenen Bedeutungen haben.

5 Erster Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a)

Der erste Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) wird in der Regel ohne weitere Verdünnungsmittel durchgeführt. Es ist aber auch möglich, zusätzlich ein Verdünnungsmittel zu verwenden (z.B. Methylenchlorid)

10

Der erste Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) kann innerhalb eines relativ großen Temperaturbereichs durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 10°C bis 50°C, bevorzugt von 20°C bis 40°C, besonders bevorzugt von 25°C bis 30°C. Ganz besonders bevorzugt werden die Reaktionskomponenten im ersten Schritt bei 25°C bis 30°C zur Reaktion gebracht. Anschließend lässt man zunächst bei 40°C bis 45°C nachreagieren und auf Raumtemperatur abkühlen.

15

Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich gewählt werden. Im Allgemeinen werden die Reaktanden über einen Zeitraum von bis zu 150 min, bevorzugt bis zu 120 min, besonders bevorzugt bis zu 90 min zusammen gebracht. Die Zeit für das Nachreagieren beträgt in der Regel 3 Stunden, während über Nacht (d.h. in ca. 16 Stunden) abgekühlt wird.

20

Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im ersten Schritt wird in der Regel zunächst unter vermindertem Druck eingeeengt und anschließend das Produkt dieses Schrittes durch Destillation gewonnen.

25

Bei der Durchführung des ersten Schrittes des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) setzt man auf 1 Mol 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II) im allgemeinen zwischen 0,5 Mol und 5 Mol, vorzugsweise zwischen 0,5 Mol und 3 Mol, besonders bevorzugt zwischen 1 Mol und 2 Mol, ganz besonders bevorzugt zwischen 1,2 Mol und 1,7 Mol eines Trialkylphosphites der Formel (III) ein.

30

Zweiter Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a)

Der zweite Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) wird gegebenenfalls in der Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Als Verdünnungsmittel kommen alle für
5 solche Reaktionen üblichen inerten organischen Solventien infrage. Vorzugsweise verwendbar sind gegebenenfalls halogenierte, aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Petrolether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol, Decalin, Chlorbenzol, Dichlorbenzol oder Dichlormethan; Ether, wie z.B. Diethylether, Diisopropylether, Methyl-tert-butylether, Methyl-tert-amylether,
10 Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder Anisol; Nitrile, wie z.B. Acetonitril, Propionitril, n- oder iso-Butyronitril oder Benzonitril; Amide, wie z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid; Sulfoxide, wie z.B. Dimethylsulfoxid; oder Sulfone, wie z.B. Sulfolan.

Der zweite Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) kann innerhalb eines größeren Temperaturbereichs durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 10°C bis 100°C, bevorzugt werden die Reaktionskomponenten bei Temperaturen von 20°C bis 30°C vermischt und anschließend bei 30 °C bis 100°C, bevorzugt bei 50°C bis
20 75°C zur Reaktion gebracht.

Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich gewählt werden. Im Allgemeinen werden die Reaktanden über einen Zeitraum von wenigen Minuten bis zu 60 min, bevorzugt innerhalb von 10 min bis
25 zu 30 min zusammen gebracht. Anschließend wird für mehrere Stunden, bevorzugt für bis zu 24 Stunden, besonders bevorzugt bis 20 Stunden reagieren gelassen.

Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im zweiten Schritt wird in der Regel zunächst auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen, das Rohprodukt getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Enamin
30 der Formel (VI) wird dann durch Destillation von weiteren Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des zweiten Schrittes des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) setzt man auf 1 Mol Alkylphosphonsäureester der Formel (IV) im allgemeinen zwischen

2,5 Mol und 5 Mol, vorzugsweise zwischen 3 Mol und 5 Mol, besonders bevorzugt zwischen 2 Mol und 4 Mol eines Amins der Formel (V) ein.

Dritter Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a)

5

Die Hydrolyse im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) wird in Anwesenheit von wässriger Salzsäure durchgeführt.

10

Der dritte Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) kann innerhalb eines größeren Temperaturbereichs durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von 10°C bis 50°C, bevorzugt bei 20°C bis 30°C.

15

Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich gewählt werden. Im Allgemeinen werden die Reaktanden über einen Zeitraum von wenigen Minuten bis zu 60 min, bevorzugt innerhalb von 10 min bis zu 30 min zusammen gebracht. Anschließend wird für mehrere Stunden, bevorzugt für bis zu 24 Stunden, besonders bevorzugt bis 20 Stunden reagieren gelassen.

20

Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. Im dritten Schritt wird in der Regel zunächst mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert, mit Natriumchloridlösung und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, das Rohprodukt getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der 4,4-Difluoracetessigsäureethylester der Formel (I) wird dann durch Destillation von weiteren Verunreinigungen befreit.

25

Bei der Durchführung des dritten Schrittes des erfindungsgemäßen Verfahrens (a) setzt man auf 1 Mol Enamin der Formel (VI) im allgemeinen zwischen 0,5 Mol und 5 Mol, vorzugsweise zwischen 1 Mol und 5 Mol, besonders bevorzugt zwischen 1 Mol und 2,5 Mol an Salzsäure ein.

30

Erfindungsgemäßes Verfahren (b)

Das erfindungsgemäße Verfahren (a) wird in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt. Als solche kommen alle üblichen anorganischen oder organischen Basen infrage. Hierzu gehören vorzugsweise Erdalkalimetall- oder Alkalimetallhydride, -hydroxide, -ami-

de, -alkoholate, -acetate, -carbonate oder -hydrogencarbonate, wie beispielsweise Natriumhydrid, Natriumamid, Lithium-diisopropylamid (LDA), Natrium-methylat, Natrium-ethylat, Kalium-tert.-butylat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicyc-
5 loundecen (DBU), besonders bevorzugt wird Lithium-diisopropylamid (LDA).

Das erfindungsgemäße Verfahren (b) wird in der Gegenwart eines Verdünnungsmittels durchgeführt. Als Verdünnungsmittel kommen alle für solche Reaktionen üblichen inerten organischen Solventien infrage. Vorzugsweise verwendbar sind gegebenenfalls haloge-
10 nierte, aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Petrol-ether, Hexan, Heptan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Benzol, Toluol, Xylol, Decalin, Chlorbenzol, Dichlorbenzol oder Dichlormethan; Ether, wie z.B. Diethylether, Diisopro-
15 pylother, Methyl-tert-butylether, Methyl-tert-amylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Di-methoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder Anisol; Nitrile, wie z.B. Acetonitril, Propionitril, n-
oder iso-Butyronitril oder Benzonitril; Amide, wie z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, N-Methylpyrrolidon oder Hexamethylphosphor-
säuretriamid; Sulfoxide, wie z.B. Dimethylsulfoxid; oder Sulfone, wie z.B. Sulfolan.

Das erfindungsgemäße Verfahren (b) kann innerhalb eines größeren Temperaturbereichs
20 durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen von -80°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -70°C bis 0°C .

Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und kann in Abhängigkeit von der Ansatzgröße in einem größeren Bereich gewählt werden. Im Allgemeinen werden die Reaktanden über
25 einen Zeitraum von wenigen Minuten bis zu 180 min, bevorzugt innerhalb von 10 min bis zu 90 min zusammen gebracht. Anschließend wird für mehrere Stunden, bevorzugt für bis zu 24 Stunden, besonders bevorzugt bis 16 Stunden reagieren gelassen.

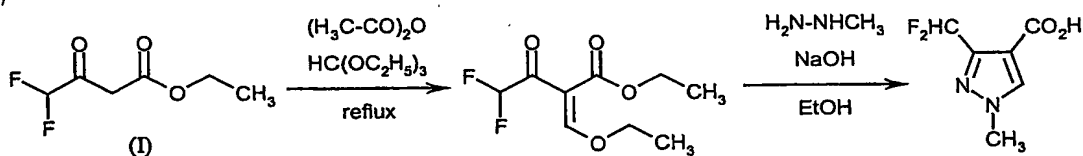
Die Aufarbeitung erfolgt nach üblichen Methoden. In der Regel zunächst neutralisiert, die
30 Phasen getrennt, mit Natriumchloridlösung gewaschen, das Rohprodukt getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II) wird dann durch Destillation von weiteren Verunreinigungen befreit.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens (b) setzt man auf 1 Mol Chlordifluoressigsäureethylester der Formel (VII) im allgemeinen zwischen 0,5 Mol und 5 Mol, vorzugsweise zwischen 1 Mol und 5 Mol, besonders bevorzugt zwischen 1 Mol und 2,5 Mol an Essigsäureethylester der Formel (VIII) ein.

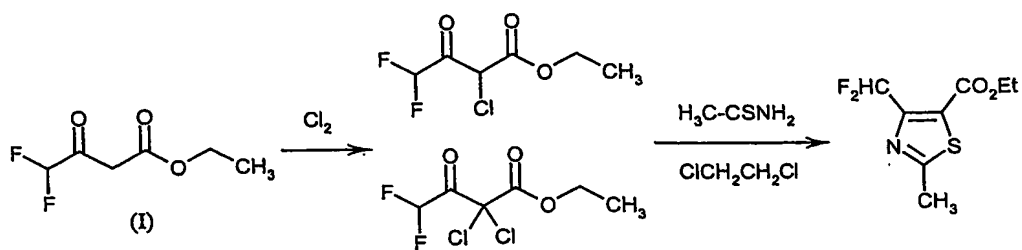
Alle Schritte der erfindungsgemäßen Verfahren (a) und (b) werden im Allgemeinen unter Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch auch möglich, einzelne oder alle Schritte des erfindungsgemäßen Verfahrens unter erhöhtem oder vermindertem Druck – im allgemeinen zwischen 0,1 bar und 50 bar, bevorzugt zwischen 1 bar und 10 bar – durchzuführen.

Der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (a) erhältliche 4,4-Difluoracetessigsäureethylester ist ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung von Difluormethyl-substituierten Pyrazolylcarbonsäure- bzw. Thiazolylcarbonsäure-Derivaten, welche wiederum Vorstufen von fungiziden Wirkstoffen darstellen (vgl. z.B. WO 02/08197 und DE-A 102 15 292).

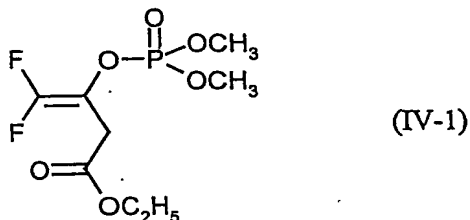
Beispielsweise kann der 4,4-Difluoracetessigsäureethylester zunächst mit Essigsäureanhydrid und Ortho-ameisensäuretriethylester mit einer Ausbeute von über 90 % zum Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-ethoxyacrylat umgesetzt werden. Die Cyclisierung mit Methylhydrazin liefert in einer Ausbeute von über 65 % 1-Methyl-3-difluormethyl-pyrazol-4-carbonsäure. Das falsche Isomer (1-Methyl-5-difluormethyl-pyrazol-4-carbonsäure) kann durch Kristallisation abgetrennt werden. Diese Umsetzung kann durch das folgende Formelschema veranschaulicht werden:



Außerdem kann der 4,4-Difluoracetessigsäureethylester zunächst chloriert werden, wodurch man das mono- und das dichlorierte Produkt (Ethyl-2,2-dichlor-4,4-difluor-3-oxobutanoat und Ethyl-2-chlor-4,4-difluor-3-oxobutanoat) erhält, welche beide mit Thioacetamid fast quantitativ zum 3-Methyl-4-difluormethyl-thiazol-5-carbonsäureethylester umgesetzt werden können (vgl. folgendes Schema):

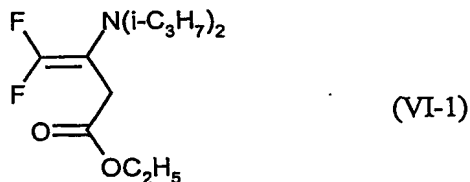


Das erfindungsgemäße Herstellen von 4,4-Difluoracetessigsäureethylester, sowie dessen Verwendung zum Herstellen von Difluormethyl-substituierten Heterocyclen wird in den nachstehenden Beispielen beschrieben, welche die obige Beschreibung weiter illustrieren. Die Beispiele sind jedoch nicht in einschränkender Weise zu interpretieren.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1:Schritt 1:5 Herstellung von Ethyl 3-[(dimethoxyphosphoryl)oxy]-4,4-difluorbut-3-enoat (IV-1)

10 Zu 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester (305.1 g, Gehalt 77.0 %, 1.17 mol) tropft man bei 25°C bis 30°C unter Eiswasserkühlung und Gasentwicklung innerhalb von 90 min Trimethylphosphit (232.0 g, 1.87 mol). Anschließend rührt man zuerst 1 h bei 30°C, dann 3 h bei 40°C bis 45°C nach. Zur Aufarbeitung wird auf Raumtemperatur abgekühlt (ca. 16 h) und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Destillation weiter gereinigt.

15 Man erhält 302.0 g (97%ig, 91 % der Theorie) an Ethyl 3-[(dimethoxyphosphoryl)oxy]-4,4-difluorbut-3-enoat (Siedepunkt 92-95°C bei 0.4 hPa).

Schritt 2:20 Herstellung von Ethyl 3-(diisopropylamino)-4,4-difluorbut-3-enoat (VI-1)

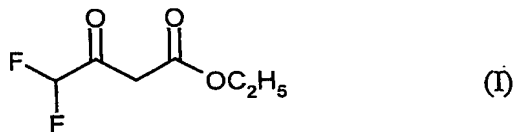
25 Zu einer Lösung von Ethyl 3-[(dimethoxyphosphoryl)oxy]-4,4-difluorbut-3-enoat (IV-1) (14.2 g, 97%ig, 0.05 mol) in 100 ml Methyl-tert-butyl-ether tropft man innerhalb von 10 min Diisopropylamin (15.2 g, 0.15 mol). Nach 19 h Kochen unter Rückfluss kühlt man auf Raumtemperatur ab, wäscht zweimal mit je 10 ml 10%iger Natriumchloridlösung,

trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt unter vermindertem Druck ein. Der Rückstand wird zur weiteren Aufarbeitung destilliert.

Man erhält 8.8 g (95%ig, 67.4% der Theorie) an Ethyl 3-(diisopropylamino)-4,4-difluorbut-3-enoat (Siedepunkt 55-57°C bei 0.5 hPa).

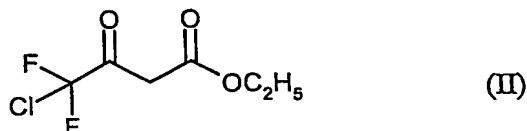
Schritt 2 und 3:

Herstellung von 4,4-Difluoracetessigsäureethylester (I) ohne Isolierung des Ethyl 3-(diisopropylamino)-4,4-difluorbut-3-enoats (VI-1)



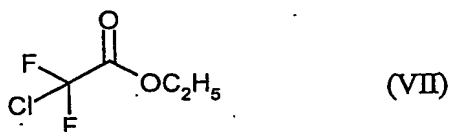
Zu einer Lösung von Ethyl 3-[(dimethoxyphosphoryl)oxy]-4,4-difluorbut-3-enoat (IV-1) (2570 g, 98.8%ig, 9.26 mol) in Methyl-tert-butyl-ether (18.5 l) tropft man bei 20°C innerhalb von 10 min Diisopropylamin (2811.6 g, 27.8 mol). Man rührt 20 h unter Rückfluss (57°C). Anschließend tropft man bei 20°C bis 25°C unter Kühlung eine Lösung von 2037 g konzentrierter Salzsäure in 4080 ml Wasser und rührt für 20 h nach. Es bilden sich zwei Phasen, die man trennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 2.3 l Methyl-tert-butyl-ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden jeweils 2.8 l 10%iger Natriumchloridlösung, 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals 10%iger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wird durch Destillation aufgereinigt.

Man erhält 1179 g (92%ig, 76.6 % der Theorie) an 4,4-Difluoracetessigsäureethylester.

Beispiel 2:Herstellung von 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester (II)

312.6 g (3.09 mol) Diisopropylamin werden in 1.55 l Tetrahydrofuran gelöst und auf -70°C gekühlt. Zu dieser Lösung tropft man bei -60°C innerhalb von 80 min 852.9 g (3.08 mol) n-Butyllithium (2.5 molar in n-Hexan) und rührt für 45 min bei -70°C nach. Man lässt kurz auf -20°C kommen und kühlt sofort wieder auf -70°C ab. Bei -60°C tropft man innerhalb von 50 Min anschließend 264.3 g (3.0 mol) Essigsäureethylester. Dann tropft man innerhalb von 30 min bei derselben Temperatur 242.7 g Chlordifluoressigsäureethylester zu, rührt für 3 h bei -65°C bis -70°C nach und lässt dann auf Raumtemperatur kommen. Ab Erreichen von -5°C gibt man 1500 ml 4 N HCl zu und lässt dann für 16 h stehen. Die wässrige Phase (pH 6-7) wird abgetrennt, die organische Phase mit 750 ml 2 N HCl und 1200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zur weiteren Aufreinigung wird das Rohprodukt destilliert.

Man erhält 282.9 g (92%ig, 86.3 % der Theorie) an 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester.

Beispiel 3:Herstellung von Chlordifluoressigsäureethylester (VII)

504.3 g (3.87 mol) Chlordifluoressigsäure und 5.0 g p-Toluolsulfonsäure werden in 775 ml Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur innerhalb von 30 min mit 311.6 g (6.76 mol) Ethanol versetzt (Temperaturanstieg auf 33°C). Man rührt 38 h unter Rückfluss am Wasserabscheider nach und kühlt auf Raumtemperatur ab. Zur Aufarbeitung wäscht man mit Wasser (200 ml), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (200 ml) und

erneut mit Wasser (200 ml), trocknet über Natriumsulfat, filtriert und destilliert das Lösungsmittel ab. Anschließend wird durch fraktionierte Destillation weiter aufgereinigt.

Man erhält 488.9 g (98%ig, 78.5 % der Theorie) an Chlordifluoressigsäureethylester (Siedepunkt 94-96°C).

Beispiel 4:

Herstellung von 1-Methyl-5-difluormethyl-pyrazol-4-carbonsäure

Zu einer Lösung aus 2394 g (10.35 mol) Ethyl-2-(difluoracetyl)-3-ethoxyacrylat in 5.4 l Ethanol tropft man bei -15°C bis -5°C innerhalb von 3.5 h eine Lösung von 527.8 g (11.45 mol) Methylhydrazin in 0.7 l Ethanol und rührt für 16 Stunden nach. Anschließend gibt man 560 g (14 mol) Natriumhydroxid und 3.5 l Wasser zu und rührt 7 h bei 50°C. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in 6 l Wasser und 7 kg Eis aufgenommen und mit Dichlormethan gewaschen (einmal 3 l, einmal 2 l). Die eiskalte Wasserphase wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 eingestellt, das ausgefallene Produkt abgesaugt und im Vakuumschrank getrocknet. Das Rohprodukt wird in 8 l Isopropanol (heiß) unter Rückfluss gelöst, anschließend abgekühlt, 30 min bei 0°C bis 5°C gerührt, abgesaugt, mit 1.4 l Isopropanol (5°C) nachgewaschen und bei 40°C im Vakuumschrank getrocknet.

Man erhält 1226.4 g (99.8%ig, 67.1 % der Theorie) an 1-Methyl-5-difluormethyl-pyrazol-4-carbonsäure [Log P (pH 2.3) = 0.52].

Beispiel 5:

Herstellung von 3-Methyl-4-difluormethyl-thiazol-5-carbonsäureethylester

Zu einem Gemisch aus Ethyl-2-chlor-4,4-difluor-3-oxobutanoat (50.4 %) und Ethyl-2,2-dichlor-4,4-difluor-3-oxobutanoat (68.2 g, 0.2 mol, 50.4 % Monochlorverbindung, 19.2 % Dichlorverbindung) in 500 ml 1,2-Dichlorethan gibt man 28 g (0.27 mol) Thioacetamid, kocht anschließend für 2 h unter Rückfluss und lässt dann 16 h stehen. Anschließend versetzt man langsam unter Rühren mit 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-

lösung und trennt die Phasen. Die organische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Die verbleibende Lösung wird filtriert, mit 20 ml Methylenchlorid nachgewaschen und unter vermindertem Druck eingengt.

- 5 Man erhält 53.4 g (72%ig, 86.7 % der Theorie) an 3-Methyl-4-difluormethyl-thiazol-5-carbonsäureethylester [$\text{Log P (pH 2.3)} = 2.18$].

10

15

Die Bestimmung der in den voranstehenden Tabellen und Herstellungsbeispielen angegebenen logP-Werte erfolgt gemäß EEC-Directive 79/831 Annex V.A8 durch HPLC (High Performance Liquid Chromatography) an einer Phasenumkehrsäule (C 18). Temperatur: 43°C.

20

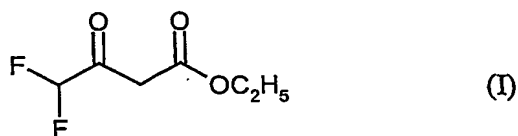
Die Bestimmung erfolgt im sauren Bereich bei pH 2.3 mit 0,1 % wässriger Phosphorsäure und Acetonitril als Eluenten; linearer Gradient von 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril.

25

Die Eichung erfolgt mit unverzweigten Alkan-2-onen (mit 3 bis 16 Kohlenstoffatomen), deren logP-Werte bekannt sind (Bestimmung der logP-Werte anhand der Retentionszeiten durch lineare Interpolation zwischen zwei aufeinanderfolgenden Alkanonen).

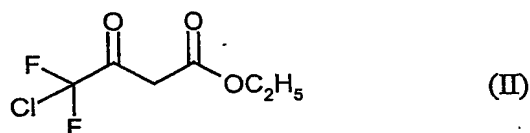
Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von 4,4-Difluoracetessigsäureethylester der Formel (I)



dadurch gekennzeichnet, dass man

in einem ersten Schritt 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II)

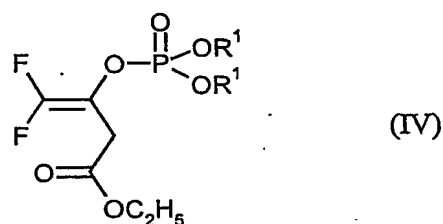


mit Trialkylphosphiten der Formel (III)



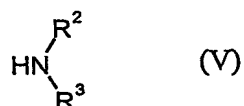
in welcher R^1 für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ steht,
umsetzt,

die so erhaltenen Alkylphosphonsäureester der Formel (IV)



in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

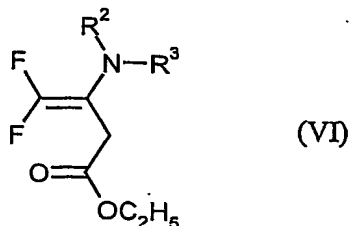
in einem zweiten Schritt mit einem Amin der Formel (V)



in welcher

R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder
gemeinsam für $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2-$ stehen,
gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

und die so erhaltenen Enamine der Formel (VI)



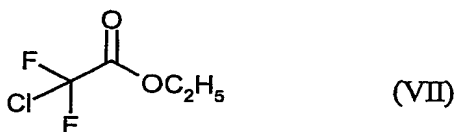
in welcher R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
in einem dritten Schritt in Gegenwart einer Säure hydrolysiert.

5

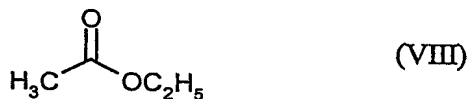
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der im ersten Schritt als Ausgangsstoff verwendete, 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester der Formel (II) hergestellt wird, indem man

10

Chlordifluoressigsäureethylester der Formel (VII)



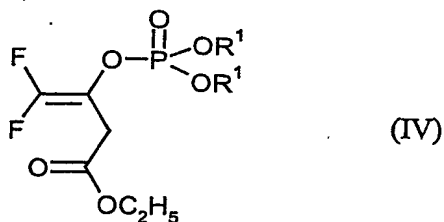
mit Essigsäureethylester der Formel (VIII)



in Gegenwart einer Base und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umgesetzt.

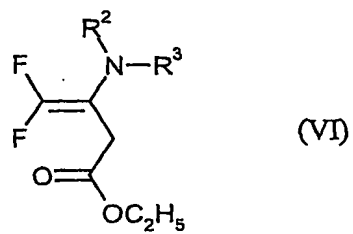
5

3. Alkylphosphonsäureester der Formel (IV)



in welcher R¹ für C₁-C₄-Alkyl steht.

4. Enamine der Formel (VI)



in welcher

R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl oder
gemeinsam für $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ stehen.

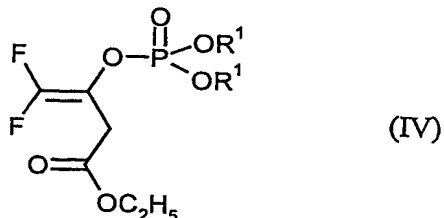
Verfahren zum Herstellen von Difluoracetessigsäureethylester

Zusammenfassung

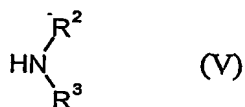
Die vorliegende Erfindung betrifft ein dreistufiges Verfahren zum Herstellen von 4,4-Difluoracetessigsäureethylester, worin im ersten Schritt 4-Chlor-4,4-difluoracetessigsäureethylester mit Trialkylphosphiten der Formel (III)



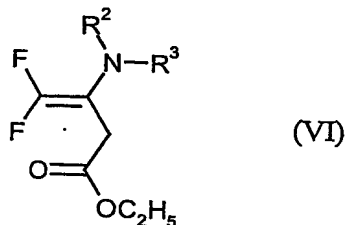
in welcher R^1 für $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl steht, zu Alkylphosphonsäureestern der Formel (IV)



umgesetzt wird, welche im zweiten Schritt mit einem Amin der Formel (V)



in welcher R^2 und R^3 unabhängig voneinander für Wasserstoff oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder gemeinsam für $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2-$ stehen, zu Enaminen der Formel (VI)



in welcher R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt werden, welche im dritten Schritt in Gegenwart einer Säure hydrolysiert werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.